



Erste diagnostizierte PCV-2-bedingte „SMEDI-Fälle“ in der Schweiz

Sydler, T ; Brugnera, E ; Weilenmann, R ; Zimmermann, D ; Engels, M ; Sidler, X

Abstract: Der Ausdruck SMEDI (Stillbirth, Mummification, Embryonic Death, Infertility) ist seit langem als Krankheitsbegriff für Fruchtbarkeitsstörungen beim Schwein auch im deutschen Sprachraum weit verbreitet. Als wesentliche Ursachen hierfür werden Virusinfektionen, insbesondere das porcine Parvovirus (PPV) und porcine Enteroviren (20) genannt. Auch andere Viren können beim Schwein transplazentare Infektionen verursachen, wie das klassische Schweinepestvirus, das Virus des Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome (PRRSV), das Enzephalomyokarditisvirus und das Virus der Aujeszky'schen Krankheit (18). Porcine Circoviren, die sich durch eine einzelsträngige, zirkulär angeordnete DNA auszeichnen, werden in apathogene porcine Circoviren Typ 1 (PCV-1) und pathogene Circoviren Typ 2 (PCV-2) eingeteilt (13). Bei PCV-2 erfolgt eine Unterteilung in die Genotypen PCV-2a, PCV-2b und PCV-2c (16). PCV-2 ist der ursächliche Erreger für das weltweit wirtschaftlich bedeutungsvolle Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome (PMWS) (1, 7, 13). Es besteht jedoch auch eine Assoziation dieses Virus mit anderen Krankheiten, den so genannten Porcine Circovirus Associated Diseases (PCVAD). Diese umfassen neben PMWS das Porcine Dermatitis and Nephropathy Syndrome (PDNS), den Porcine Respiratory Disease Complex (PRDC), granulomatöse Enteritiden, nekrotisierende Lymphadenitiden, möglicherweise Fälle von kongenitalem Tremor und eben auch Reproduktionsstörungen (26). Für die Diagnose „PCV-2-bedingte Fruchtbarkeitsstörungen“ genügt der alleinige Nachweis von PCV-2 nicht. Nach Segalès (25, 26) müssen, analog wie von Sorden (28) für die Diagnose von PMWS vorgeschlagen, folgende drei Kriterien erfüllt sein: (I) vermehrt Spätaborte oder Totgeburten, manchmal mit einer Hypertrophie des fetalen Herzens und/oder Mumien, (II) fibrotische und/oder entzündliche oder degenerative Myokardveränderungen und (III) Nachweis großer PCV-2-Mengen in den Läsionen. Im Jahr 1999 wurde zum ersten Mal von PCV-2-assoziierten Fruchtbarkeitsstörungen in Kanada berichtet (31), die etwa 8 Jahre nach dem ersten Vorkommen von PMWS in einer neu aufgebauten Herde mit 450 primiparen Sauen auftraten (8). Bei den Jungsauen ergab sich eine massiv erhöhte Rate an Mumien und Totgeburten. Im untersuchten Wurf mit zwei Mumien, zwei mazerierten, drei autolytischen und zwei frischen, toten Feten konnten am Myokard Degenerationserscheinungen, milde Fibrosierungen, eine nichteitrige Entzündung und immunhistologisch ein hoher Gehalt an PCV-2-Antigen festgestellt werden. Seither wurden weltweit weitere Fallberichte veröffentlicht (3, 10, 15, 19). Nicht nur die experimentelle transuterine Inokulation von PCV-2 in Feten (9, 22, 33), sondern auch die künstliche Besamung mit PCV-2-versetztem Sperma (11) sowie die experimentelle intranasale Infektion trächtiger Sauen mit PCV-2 (14, 17) führten zu einer Infektion der Feten mit Virusvermehrung, Organläsionen und Absterben von Feten. Somit gehört PCV-2 in die Liste der Viren, die eine transplazentare Infektion und Fruchtbarkeitsprobleme verursachen können (18). In der Schweiz fand die PMWS-Epizootie erst gegen Ende des Jahres 2003 statt und erreichte etwa 4 Jahre später ihren Höhepunkt. Sie war mit einer drastischen Verschiebung vom PCV-2a zum PCV-2b-Genotyp assoziiert (32). Im Herbst 2008 wurde in der Schweiz erstmals in Mumien, die negativ für PPV getestet waren, PCV-2 als Ursache für Fruchtbarkeitsstörungen nachgewiesen. Diese Fälle werden im Folgenden näher beschrieben. Die Schweiz war damals und ist heute nach wie vor amtlich frei von PRRS, Aujeszky'scher Krankheit und Schweinepest (30), sodass die Routinediagnostik keine Untersuchungen zum Nachweis der dafür verantwortlichen Erreger beinhaltet. Freiheit von diesen Krankheiten wird jährlich vom Bundesamt für Veterinärwesen durch serologische Untersuchung einer Stichprobe überprüft.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-49766>
Journal Article
Published Version

Originally published at:

Sydler, T; Brugnera, E; Weilenmann, R; Zimmermann, D; Engels, M; Sidler, X (2011). Erste diagnostizierte PCV-2-bedingte „SMEDI-Fälle“ in der Schweiz. Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere, 39(4):231-236.

Erste diagnostizierte PCV-2-bedingte „SMEDI-Fälle“ in der Schweiz*

T. Sydler¹; E. Brugnera²; R. Weilenmann¹; D. Zimmermann⁴; M. Engels³; X. Sidler²

¹Institut für Veterinärpathologie des Departementes für Nutztiere, Vetsuisse Fakultät, Universität Zürich; ²Abteilung Schweinemedizin des Departementes für Nutztiere, Vetsuisse Fakultät, Universität Zürich; ³Institut für klinische Pathologie, Departement Pathologie, Universitätsspital Zürich; ⁴Virologisches Institut, Vetsuisse Fakultät, Universität Zürich

Einleitung

Der Ausdruck SMEDI (Stillbirth, Mummification, Embryonic Death, Infertility) ist seit langem als Krankheitsbegriff für Fruchtbarkeitsstörungen beim Schwein auch im deutschen Sprachraum weit verbreitet. Als wesentliche Ursachen hierfür werden Virusinfektionen, insbesondere das porcine Parvovirus (PPV) und porcine Enteroviren (20) genannt. Auch andere Viren können beim Schwein transplazentare Infektionen verursachen, wie das klassische Schweinepestvirus, das Virus des Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome (PRRSV), das Enzephalomyokarditisvirus und das Virus der Aujeszky'schen Krankheit (18).

Porcine Circoviren, die sich durch eine einzelsträngige, zirkulär angeordnete DNA auszeichnen, werden in apathogene porcine Circoviren Typ 1 (PCV-1) und pathogene Circoviren Typ 2 (PCV-2) eingeteilt (13). Bei PCV-2 erfolgt eine Unterteilung in die Genotypen PCV-2a, PCV-2b und PCV-2c (16). PCV-2 ist der ursächliche Erreger für das weltweit wirtschaftlich bedeutungsvolle Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome (PMWS) (1, 7, 13). Es besteht jedoch auch eine Assoziation dieses Virus mit anderen Krankheiten, den so genannten Porcine Circovirus Associated Diseases (PCVAD). Diese umfassen neben PMWS das Porcine Dermatitis and Nephropathy Syndrome (PDNS), den Porcine Respiratory Disease Complex (PRDC), granulomatöse Enteritiden, nekrotisierende Lymphadenitiden, möglicherweise Fälle von kongenitalem Tremor und eben auch Reproduktionsstörungen (26).

Für die Diagnose „PCV-2-bedingte Fruchtbarkeitsstörungen“ genügt der alleinige Nachweis von PCV-2 nicht. Nach Segalès (25, 26) müssen, analog wie von Sorden (28) für die Diagnose von PMWS vorgeschlagen, folgende drei Kriterien erfüllt sein: (I) ver-

mehrt Spätaborte oder Totgeburten, manchmal mit einer Hypertrophie des fetalen Herzens und/oder Mumien, (II) fibrotische und/oder entzündliche oder degenerative Myokardveränderungen und (III) Nachweis großer PCV-2-Mengen in den Läsionen.

Im Jahr 1999 wurde zum ersten Mal von PCV-2-assoziierten Fruchtbarkeitsstörungen in Kanada berichtet (31), die etwa 8 Jahre nach dem ersten Vorkommen von PMWS in einer neu aufgebauten Herde mit 450 primiparen Sauen auftraten (8). Bei den Jungsauen ergab sich eine massiv erhöhte Rate an Mumien und Totgeburten. Im untersuchten Wurf mit zwei Mumien, zwei mazerierten, drei autolytischen und zwei frischen, toten Feten konnten am Myokard Degenerationserscheinungen, milde Fibrosierungen, eine nichteitrige Entzündung und immunhistologisch ein hoher Gehalt an PCV-2-Antigen festgestellt werden. Seither wurden weltweit weitere Fallberichte veröffentlicht (3, 10, 15, 19).

Nicht nur die experimentelle transuterine Inokulation von PCV-2 in Feten (9, 22, 33), sondern auch die künstliche Besamung mit PCV-2-versetztem Sperma (11) sowie die experimentelle intranasale Infektion trächtiger Sauen mit PCV-2 (14, 17) führten zu einer Infektion der Feten mit Virusvermehrung, Organläsionen und Absterben von Feten. Somit gehört PCV-2 in die Liste der Viren, die eine transplazentare Infektion und Fruchtbarkeitsprobleme verursachen können (18).

In der Schweiz fand die PMWS-Epizootie erst gegen Ende des Jahres 2003 statt und erreichte etwa 4 Jahre später ihren Höhepunkt. Sie war mit einer drastischen Verschiebung vom PCV-2a zum PCV-2b-Genotyp assoziiert (32). Im Herbst 2008 wurde in der Schweiz erstmals in Mumien, die negativ für PPV getestet waren, PCV-2 als Ursache für Fruchtbarkeitsstörungen nachgewiesen. Diese Fälle werden im Folgenden näher beschrieben.

Die Schweiz war damals und ist heute nach wie vor amtlich frei von PRRS, Aujeszky'scher Krankheit und Schweinepest (30), so dass die Routinediagnostik keine Untersuchungen zum Nachweis der dafür verantwortlichen Erreger beinhaltet. Freiheit von diesen Krankheiten wird jährlich vom Bundesamt für Veterinärwesen durch serologische Untersuchung einer Stichprobe überprüft.

* Herrn Prof. Dr. Karl Heinritzi zum 65. Geburtstag gewidmet.

First description of PCV-2-induced SMEDI-syndrome in Switzerland

Tierärztl Prax 2011; 39 (G): 231–236

Eingegangen: 20. April 2011

Akzeptiert nach Revision: 14. Juli 2011

Korrespondenzadresse

Dr. Xaver Sidler
Abteilung Schweinemedizin
Departement für Nutztiere
Vetsuisse Fakultät Zürich
Winterthurerstrasse 260
CH-8057 Zürich
E-Mail: xsidler@vetclinics.uzh.ch

Fallbeschreibung

Bestände und Anamnese

Fall 1

Im April 2008 fielen bei Jungsauen in vier Abferkelbetrieben (A–D) eines Rings mit arbeitsteiliger Ferkelproduktion (AFP) ver-

Tab. 1 Untersuchungsgut, Befunde von immunhistochemischer Untersuchung und PCR sowie Diagnose bei den vier Fällen von Reproduktionsstörungen**Table 1** Material, immunohistochemistry and PCR analysis as well as the diagnosis of four reproductive disorder cases.

Fall	Anamnese	Betrieb	Untersuchungs-gut	IHC ^a auf PCV-2	PCV-2-DNA-Templates (T)	Histologische Befunde	Diagnose
1	AFP-Ring Mumien und Totgeburten bei Jungsauen	A	Gewebeflüssigkeit von 2 Mumien	n. d.	1×10^9 T/ml		PCV-2-bedingte Fruchtbarkeitsstörung
			1 Wurfgeschwister	negativ	n. d.		
		B	2 Mumien	+++	1×10^{11} T/mg Gewebe	dystrophische Verkalkungen im Myokard bei 1 Mumie	
		C	1 autolytischer Fetus	negativ	n. d.		
		D	4 Mumien	3 +++ 1 negativ	1×10^{11} T/mg Gewebe	dystrophische Verkalkungen im Myokard bei 2 Mumien	
2	AFP-Ring Mumien und Totgeburten 1.–3. Wurf		3 Mumien aus Wurf mit 7 Mumien und 3 Lebendgeborenen	+++	1×10^{11} T/mg Gewebe	keine dystrophische Verkalkung im Myokard	PCV-2-bedingte Fruchtbarkeitsstörung
3	AFP-Ring Mumie bei Sau (2. Wurf)		1 Mumie aus Wurf mit 14 Lebendgeborenen	negativ	1×10^7 T/mg Gewebe	keine dystrophische Verkalkung	nicht PCV-2-bedingte Fruchtbarkeitsstörung
4	geschlossener Zuchtbetrieb, gehäuft Aborte		8 abortierte Feten	negativ	1×10^6 T/mg Gewebe	leichtgradige Pneumonie mit Beteiligung neutrophiler Granulozyten, eitrig-nekrotisierende Plazentitis	Verdachtsdiagnose bakteriell bedingte Plazentitis

^a IHC = immunhistochemische Untersuchung
 AFP = arbeitsteilige Ferkelproduktion, n. d = nicht durchgeführt

mehrt Mumien und Totgeburten auf. Die betroffenen Jungsauen wurden vor dem Abferkeln in Gruppen auf demselben Deck-Wartebetrieb gehalten. Bei ihnen ließen sich durchschnittlich 0,6 tote Ferkel und 2,0 Mumien pro Wurf registrieren, während pluripare Sauen im Mittel nur 0,3 tote Ferkel und 0,3 Mumien aufwiesen. Ein vermehrtes Auftreten lebensschwacher Ferkel war weder bei den Jungsauen noch bei den Altsauen festzustellen. Die Ferkel der betroffenen Würfe entwickelten sich normal. Die Jungsauen wurden routinemäßig 5 und 2 Wochen vor der Besamung gegen PPV und Rotlauf geimpft.

Die beiden Jungsauen brachten neben sechs Mumien 15 lebend geborene, normal entwickelte Ferkel zur Welt. Eines dieser Ferkel starb 3 Wochen später plötzlich an einer Darminvagination und konnte ebenfalls untersucht werden. Aus dem Abferkelbetrieb B gelangten zwei Mumien (SSL 16 und 25 cm), aus Betrieb C ein nichtmumifizierter, autolytischer Fetus (SSL 23 cm) und aus Betrieb D vier Mumien (SSL 13, 17, 22 und 22 cm) zur Untersuchung.

Fall 2

Etwa zur gleichen Zeit wurden aus einem Abferkelbetrieb eines weiteren AFP-Rings aus dem Wurf einer Erstlingsau mit sieben

Mumien und drei lebend geborenen Ferkeln drei Mumien (SSL ca. 22 cm) zur Untersuchung eingesandt. In diesem Betrieb traten innerhalb von 2 Monaten bei drei primiparen Sauen sowie bei je einer Sau mit dem zweiten bzw. dritten Wurf nach normaler Trächtigkeitsdauer 21 mumifizierte Ferkel sehr unterschiedlicher Größe auf.

Fall 3

Im Herbst 2008 wurde eine Mumie (SSL 26 cm) aus einem dritten AFP-Ring zur Untersuchung auf PCV-2 eingesandt. Sie stammte von einer Sau, die im zweiten Wurf neben der Mumie 14 lebende Ferkel geboren hatte.

Fall 4

Ebenfalls im Herbst 2008 gelangten acht untergewichtige, nichtmumifizierte Feten (SSL 23–27 cm, Gewicht 500–800 g) aus einem geschlossenen Zucht-Mast-Betrieb mit 105 Sauen zur Untersuchung. Im Betrieb lag sowohl bei den Jung- als auch bei den Altsauen eine erhöhte Abortrate von 3,2% in verschiedenen Trächtigkeitsstadien vor.

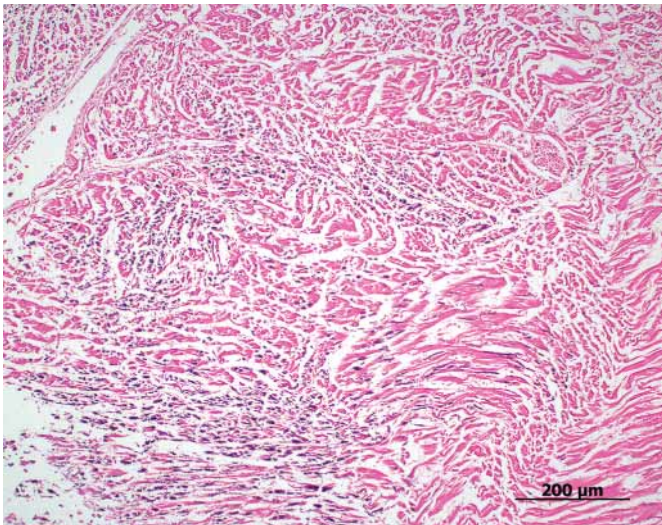


Abb. 1 Mumifiziertes Myokardgewebe (HE-Färbung; 10er Objektiv). Kern- und Zelldetails sind weitgehend verloren gegangen, wodurch sich eine Entzündung nicht nachweisen lässt. Die violetten, scholligen Myokardfasern stellen eine dystrophische Verkalkung dar und sind ein eindeutiges Anzeichen für eine Degeneration.

Fig. 1 Mummified myocard tissue (HE staining, with object lens 10×). Since tissue integrity is mostly lost, inflammation cannot be analysed. The purple, lumpy myocard represents dystrophic calcifications as a typical sign of degeneration.

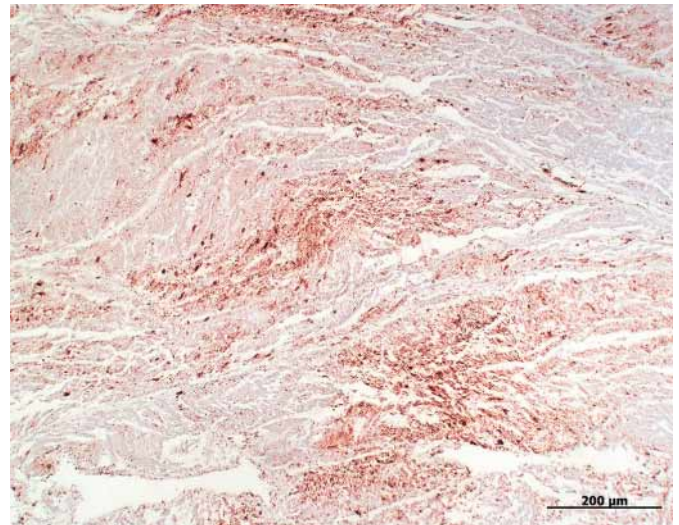


Abb. 2 Immunohistochemische Untersuchung von mumifiziertem Myokardgewebe auf PCV-2 (monoklonaler Antikörper F217; 10er Objektiv). Das orangebraun gefärbte Material stellt PCV-2-Antigen in mittlerer bis hochgradiger Menge in den Myokardzellen dar.

Fig. 2 Anti-PCV2 immunohistochemical analysis of mummified myocard tissue (monoclonal antibody F217; with object lens 10×). Moderate to high concentrations of PCV-2 antigen appear as orange-brown colored precipitate in the myocard cells.

Untersuchungsmethoden

Alle Feten wurden seziiert und makroskopisch beurteilt. Die Organe (Herz, Leber, Lunge, Milz, Nieren, Mesenteriallymphknoten) unterlagen einer histologischen Beurteilung sowie einer immunhistochemischen Untersuchung mittels monoklonalem Antikörper F217 (12) auf PCV-2-Antigen. Von einer Mumie aus Fall 1 wurde Lebergewebe elektronenmikroskopisch untersucht. Histologische, immunhistochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen erfolgten nach Standardverfahren bzw. nach publiziertem Vorgehen (29), wobei Gewebe für die Elektronenmikroskopie aus den Paraffinblöcken herausgestanzt und erst dann in Epoxidblöcken weiter verarbeitet wurde.

Mittels konventioneller PCR wurde DNA aus Schnitten der Gewebelöcke für eine Sequenzierung amplifiziert (32). Mit einer quantitativen PCR-Methode, die auf einer noch nicht veröffentlichten SYBER-Green-Technik unter Verwendung der gleichen Primer (Publikation in Vorbereitung) beruhte, wurde die Menge an PCV-2-DNA in der Gewebeflüssigkeit von homogenisiertem, unfixiertem Gewebe verschiedener Organe der Mumien aus dem Betrieb A und in Gewebeschnitten von Paraffinblöcken von Feten der anderen Betriebe bestimmt.

Für die PPV-Diagnostik wurden Teile von Organen der Feten (Leber, Lunge, Milz, Herz, Niere) homogenisiert und auf das Vorhandensein von PPV mittels Immunelektronenmikroskopie (34), Real-Time-PCR (4) bei einer SSL < 17 cm oder das Vorhandensein

von Antikörpern gegen PPV mittels Immunfluoreszenz bei einer SSL > 17 cm getestet (34).

Erhobene Befunde

► Tabelle 1 zeigt eine Übersicht zu den einzelnen Fällen.

Fall 1

Auf dem Betrieb A konnten mittels quantitativer PCR in Gewebeflüssigkeit zweier Mumien (Scheitel-Steiß-Länge [SSL] > 17 cm), die von zwei Jungsauen stammten, große Mengen an PCV-2-DNA (1×10^9 Templates/ml Gewebeflüssigkeit) nachgewiesen werden, nachdem eine vorhergehende Untersuchung auf PPV-Antikörper negativ verlaufen war. Das 3-wöchige, plötzlich gestorbene Wurfgeschwister aus Betrieb A sowie der nichtmumifizierte Fetus aus Betrieb C waren immunhistochemisch negativ für PCV-2. Gewebe der beiden Mumien aus Betrieb B sowie von drei der vier Mumien aus Betrieb D erwies sich immunhistochemisch hochgradig positiv für PCV-2. Die mumifizierten Organe ließen sich zwar histologisch noch als solche identifizieren, doch waren Zellstrukturen nur noch schlecht zu erkennen und die Zellkerne meist nicht mehr vorhanden. Insbesondere im Myokard konnte deshalb keine entzündliche Zellinfiltration nachgewiesen werden. Ausgedehnte multifokale dystrophische Verkalkungen im Myokard (► Abb. 1) stellten aber bei drei der fünf immunhistochemisch positiven Herzen ei-

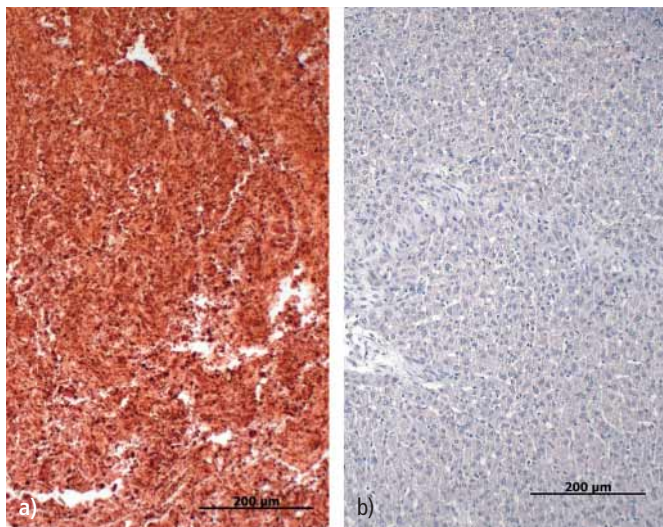


Abb. 3 Immunohistochemische Untersuchung auf PCV-2 (monoklonaler Antikörper F217; 10er Objektiv). a) Positiver Befund in mumifiziertem Lebergewebe mit Darstellung von PCV-2-Antigen in orangebrauner Färbung. In diesem Fall war die Leber viel stärker infiziert als das Myokard. b) Negativ reagierendes Lebergewebe zum Vergleich.

Fig. 3 Immunohistochemical analysis of PCV-2 infections (monoclonal antibody F217; with object lens 10x). a) The orange-brown precipitate represents PCV-2 antigen in mummified liver tissue. The infected liver presents a higher PCV2 infection than the myocard. b) Immunohistochemically negative liver tissue for comparison.

nen auffälligen histologischen Befund dar (►Abb. 2). Nicht bei allen Feten fand sich PCV-2-Antigen überwiegend im Myokard; vielfach enthielten auch Leber (►Abb. 3), Mesenteriallymphknoten, Milz, Lunge, Nieren und die Lamina propria des Darms größere Mengen an PCV-2-Antigen. Die elektronenmikroskopische Un-

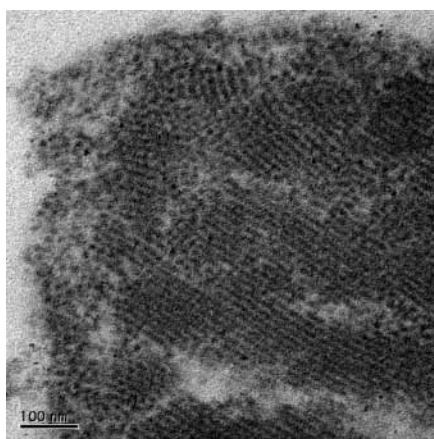


Abb. 4 Elektronenmikroskopische Untersuchung von mumifiziertem Lebergewebe mit Nachweis von intrazellulären Einschlüssen, die aus einer parakristallinen Anordnung von ikosaedrischen Viruspartikeln (Durchmesser ca. 20 nm) bestehen

Fig. 4 Electron microscopical analysis of mummified liver tissue with intracellular inclusions which contain paracrystalline array of icosahedral virus particles (diameter approximately 20 nm).

tersuchung von Lebergewebe einer Mumie zeigte viele parakristalline Ansammlungen von ikosaedrischen, virusähnlichen Partikeln, wie sie für Einschlüsse von PCV-2 beschrieben sind (5) (►Abb. 4).

Bei allen PCV-2-positiven Feten aus den Betrieben A–D wurde der Genotyp PCV-2b nachgewiesen. Die durchschnittliche Menge an PCV-2-DNA in den Geweben immunhistochemisch positiver Feten betrug 1×10^{11} Templates/mg Gewebe, sodass zumindest in den Betrieben A, B und D der gemäß der Definition von Segalès (25, 26) PCV-2 als Ursache für die Fruchtbarkeitsstörungen diagnostiziert wurde.

Fall 2

Alle drei Mumien aus dem zweiten AFP-Ring waren ebenfalls PPV-negativ, während die immunhistochemische Untersuchung von Herz, Leber, Lunge und Niere PCV-2 jeweils einen hochgradig positiven Befund lieferte. Bei keiner Mumie lagen dystrophische Verkalkungen im Myokard vor. Die Mumifikation verhinderte auch hier eine Beurteilung des Myokards hinsichtlich entzündlicher Veränderungen. In diesem Fall wurde ebenfalls PCV-2b sequenziert und eine durchschnittliche Menge an PCV-2-DNA von etwa 1×10^{11} Templates/mg Gewebe gemessen. Somit galt auch in diesem Betrieb PCV-2 als Ursache für die Fruchtbarkeitsprobleme.

Fall 3

Sowohl der PPV-Nachweis wie auch die immunhistochemische Untersuchung der fetalen Organe auf PCV-2 verlief negativ. Mit der konventionellen PCR an paraffineingebetteten Organproben konnte jedoch PCV-2-DNA amplifiziert und mittels Sequenzierung als PCV-2b-Genotyp identifiziert werden. Die quantitative PCR an entsprechenden Organproben ergab einen Durchschnittswert von etwa 1×10^7 PCV-2-Templates/mg Gewebe. Da sich PCV-2 immunhistochemisch nicht nachweisen ließ und der Gehalt an PCV-2-DNA in den mumifizierten Feten mindestens 10000-fach geringer war als in immunhistochemisch negativen fetalen Organen, wurde dieser Fall gemäß Vorgaben von Segalès (26) nicht den PCV-2-bedingten Reproduktionsstörungen zugeordnet.

Fall 4

Bei allen acht untersuchten Feten ergab die immunhistochemische Untersuchung der inneren Organe auf PCV-2-Antigen einen negativen Befund. Im Gewebe dieser Feten konnte jedoch der Genotyp PCV-2b mittels PCR amplifiziert und 1×10^6 Templates/mg Gewebe gemessen werden. Die Gewebe waren PPV-negativ. Histologisch zeigten die Feten eine leichtgradige Pneumonie mit Beteiligung neutrophiler Granulozyten. Bei beiden histologisch untersuchten Plazenten ließ sich eine eitrig-nekrotisierende Plazentitis diagnostizieren. Daher wurde in diesem Fall die Verdachtsdiagnose „bakteriell bedingte Plazentitis als Abortursache“ gestellt. Bakteriologisch konnte ein mittelgradiger Gehalt an *E. coli* isoliert werden.

Diskussion

Die Fälle 1 und 2 wurden als „PCV-2-bedingte Fruchtbarkeitsstörungen“, die Fälle 3 und 4 als „nicht PCV-2-bedingte Reproduktionsstörungen“ gewertet. Die immunhistochemisch hochgradig positiven Gewebe der Fälle 1 und 2 wiesen einen durchschnittlichen Virusgehalt von 10^{11} Viruskopien/mg Gewebe bzw. 10^9 Virustemplates/ml Gewebeflüssigkeit auf. Dagegen ergab sich in immunhistochemisch negativen Geweben ein um mindestens 10000-fach geringerer Wert von 10^6 – 10^7 Viruskopien/mg Gewebe. Erstaunlicherweise konnte in den fetalen Geweben der Fälle 3 und 4 trotz des relativ hohen Gehalts an Virus-DNA mittels Immunhistochemie kein PCV-2-Antigen nachgewiesen werden. Möglicherweise spiegelt dieses Resultat die hohe Sensitivität der verwendeten PCR-Methode wider oder es ist kein virales Strukturprotein, sondern nur Virus-DNA vorhanden. Dies macht die Definition eines Grenzwertes schwierig. Anhand der Resultate (► Tab. 1) müsste dieser bei ungefähr 10^8 Viruskopien/mg Gewebe angesetzt werden. Aus den fetalen Organen ließ sich mittels PCR stets der Genotyp PCV-2b amplifizieren.

Angaben zur Häufigkeit PCV-2-bedingter Fruchtbarkeitsstörungen variieren weltweit beachtlich. Der Nachweis von PCV-2 in fetalem Gewebematerial aus Fällen mit Fruchtbarkeitsstörungen variiert von 0% in einer amerikanischen Arbeit (2) bis 27,1% bzw. 20,5% in Untersuchungen aus Deutschland bzw. Österreich (6, 21). In den erwähnten Arbeiten wurden PCR-Techniken für den PCV-2-Nachweis eingesetzt. Allerdings hat der nicht quantifizierbare PCR-Nachweis wahrscheinlich wenig Aussagekraft bezüglich der Kausalität der Fruchtbarkeitsproblematik. PCV-2 scheint diaplazentar auf die Feten übertragbar zu sein, ohne dass es zu Fruchtbarkeitsstörungen kommen muss. So beschrieben Shen et al. (27) in einzelnen Betrieben bei gesunden, neugeborenen Ferkeln vor der Kolostrumaufnahme eine PCV-2-DNA-Prävalenz von 40%. Konsequenterweise wird daher auch für die definitive Diagnose von PCV-2-assoziierten Fruchtbarkeitsstörungen – analog zu den Kriterien von Sorden (28) für die PMWS-Diagnose – die Erfüllung von drei Kriterien gefordert: (I) vermehrt Spätaborte oder Totgeburten, manchmal mit einer Hypertrophie des fetalen Herzens und/oder Mumien, (II) fibrotische und/oder entzündliche oder degenerative Myokardveränderungen und (III) Nachweis großer PCV-2-Mengen in den Läsionen (25, 26). Unser Fall 1 erfüllte alle drei Kriterien. Bei Fall 2 beeinträchtigte die Mumifikation die histologische Befunderhebung (Zellkerne waren nicht mehr vorhanden und Zellstrukturen nicht mehr erkennbar). Obwohl somit nur die Kriterien (I) und (III) erfüllt waren, wurde dieser Fall den PCV-2-bedingten Fruchtbarkeitsstörungen zugeordnet, da sich sehr große PCV-2-Mengen (immunhistochemische Untersuchung ++++, PCR 10^{11} Templates/mg Gewebe) nachweisen ließen. Fall 3 erfüllte keines der drei Kriterien und Fall 4 nur eines (I).

Bei der Mehrzahl der Mumien aus den Fällen 1 und 2 war PCV-2-Antigen immunhistochemisch in großen Mengen in inneren Organen nachweisbar. Das Myokard wird als Hauptangriffsort einer intrauterinen PCV-2-Infektion beschrieben (18) mit Ausbil-

Fazit für die Praxis

PCV-2-bedingte Fruchtbarkeitsstörungen sind selten, kommen vor allem in Betrieben mit einem hohen Jungsauanteil vor und lassen sich klinisch nicht von Fruchtbarkeitsstörungen durch das porcine Parvovirus (PPV) unterscheiden. Der alleinige Virusnachweis von PCV-2 mittels PCR genügt für eine ätiologische Diagnose nicht. Hierfür müssen vermehrt Mumien, Spätaborte oder Totgeburten vorliegen, fibrotische und/oder entzündliche Myokardveränderungen bestehen und große Mengen an PCV-2 nachgewiesen werden. Für die Diagnostik von PPV- oder PCV-2-bedingten Fruchtbarkeitsstörungen wird die Einsendung von drei Feten unterschiedlicher Größe und, falls vorhanden, ein bis zwei Mumien empfohlen.

dung von Läsionen wie nichteitriger Myokarditis, Myokardfibrosen oder Myokardzellnekrosen sowie Nachweis großer Mengen an PCV-2 (3, 15, 31). In unseren Fällen konnten nicht immer im Myokard die höchsten PCV-2-Antigen-Mengen gemessen werden (► Abb. 2), sondern lymphatische Organe oder Leber waren oft stärker infiziert als die Herzmuskulatur (► Abb. 3). Dies könnte damit erklärt werden, dass die Anfälligkeit von Kardiomyozyten für PCV-2 mit fortschreitender Trächtigkeit abnimmt (23). Im vorliegenden Material erwiesen sich nur mumifizierte Feten bei der immunhistochemischen Untersuchung PCV-2-positiv. Entzündliche Veränderungen im Myokard der Mumien waren infolge der schlechten Gewebeerhaltung nicht objektivierbar. Immerhin lagen in drei von sieben Herzen von Mumien dystrophische Verkalkungen (► Abb. 1) als eindeutige Degenerationsanzeichen vor.

Obwohl PCV-2 ubiquitär vorkommt und auch diaplazentare Infektionen möglicherweise nicht selten auftreten, sind PCV-2-bedingte Fruchtbarkeitsstörungen unter Feldbedingungen eher selten (18) und werden vornehmlich in Betrieben mit hohem Jungsauanteil oder bei einem Wechsel des Jungsauienlieferanten beschrieben (3, 10, 15, 16, 19, 24, 31). Die hier dargestellten Fälle 1 und 2 entsprechen diesen Beobachtungen, da mehrheitlich Jungsauien betroffen waren. Beide Fälle stammten aus AFP-Ringen, die sich noch im Aufbau befanden. Somit ist davon auszugehen, dass der Jungsauanteil in diesen Ringen überdurchschnittlich hoch lag. In den Folgemonaten nahm die Anzahl der Mumien in den Abferkelbetrieben beider AFP-Ringe laufend ab. Trotzdem pendelte sich die Anzahl der Totgeburten und der Mumien erst nach der PCV-2-Impfung der Sauen und der zweimaligen Vakzination der Jungsauien vor dem Decken wieder auf dem früheren Niveau ein.

Literatur

1. Allan GM, Ellis JA. Porcine circoviruses, a review. J Vet Diag Invest 2000; 12: 3–14.
2. Bogdan J, West K, Clark E, Konoby C, Haines D, Allan GM, McNeilly F, Meehan B, Krakowka S, Ellis JA. Association of porcine circovirus 2 with reproductive failure in pigs: a retrospective study, 1995–1998. Can Vet J 2001; 42: 548–550.

3. Brunborg IM, Jonassen CM, Moldal T, Bratberg B, Lium B, Koenen F, Schoneit J. Association of myocarditis with high viral load of porcine circovirus type 2 in several tissues in cases of fetal death and high mortality in piglets. A case study. *J Vet Diagn Invest* 2007; 19: 368–375.
4. Chena HYwiei XK, Cuia BA, Wei ZY, Li XS, Wanga YB, Zhaoa L, Wanga ZY. A TaqMan-based real-time polymerase chain reaction for the detection of porcine parvovirus. *J Virol Meth* 2009; 156: 84–88.
5. Crowther RA, Berriman JA, Curran WL, Allan GM, Todd D. Comparison of the structures of three circoviruses: chicken anemia virus, porcine circovirus type 2, and beak and feather disease virus. *J Virol* 2003; 77 (24): 13036–13041.
6. Dastig B, Schmoll F, Lang C, Irgang P, Spergser MJ, Schuh M, Sipos W. Detection of pathogens in aborted fetuses and stillborn piglets. 4th International Symposium on Emerging and Re-emerging Pig Diseases, Rome 2003; 88.
7. Fenaux M, Opriessnig T, Halbur PG, Elvinger F, Meng XJ. Two amino acid mutations in the capsid protein of type 2 porcine circovirus (PCV-2) enhanced PCV-2 replication in vitro and attenuated the virus in vivo. *J Virol* 2004; 78: 13440–13446.
8. Harding J, Clark EG. Recognizing and diagnosing postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *J Swine Health Prod* 1997; 5: 201–203.
9. Johnson CS, Joo HS, Direksin K, Yoon KJ, Choi YK. Experimental in utero inoculation of late-term swine fetuses with porcine circovirus type 2. *J Vet Diagn Invest* 2002; 14: 507–512.
10. Josephson G, Charbonneau G. Case report of reproductive problems in a new startup operation. *J Swine Health Prod* 2001; 9: 258–59.
11. Madson DM, Patterson AR, Ramamoorthy S, Pal N, Meng XJ, Opriessnig T. Reproductive failure experimentally induced in sows via artificial insemination with semen spiked with porcine circovirus type 2. *Vet Pathol* 2009; 46: 707–716.
12. McNeilly F, McNair I, Mackie DP, Meehan B, Kennedy S, Moffett D, Ellis J, Krakowka S, Allan GM. Production, characterisation and applications of monoclonal antibodies to porcine circovirus 2. *Arch Virol* 2001; 146: 909–922.
13. Meehan BM, McNeilly F, Todd D, Kennedy S, Jewhurst VA, Ellis JA, Hassard LE, Clark EG, Haines DM, Allan GM. Characterization of novel circovirus DNAs associated with wasting syndromes in pigs. *J Gen Virol* 1998; 79: 2171–2179.
14. Nielson J, Ladekjær-Hansen AS, Bille-Hansen V, Lohse L, Bøtner A. PCV-2-associated disease following intrauterine infection. *Proc 18th IPVS, Hamburg, Germany* 2004; Vol 1: 14.
15. O'Connor B, Gauvreau H, West K, Bogdan J, Ayroud M, Clark EG, Konoby C, Allan G, Ellis JA. Multiple porcine circovirus 2-associated abortions and reproductive failure in a multisite swine production unit. *Can Vet J* 2001; 42: 551–53.
16. Opriessnig T, Meng XJ, Halbur PG. Porcine circovirus type 2 associated disease: update on current terminology, clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and intervention strategies. *J Vet Diagn Invest* 2007; 19: 591–515.
17. Park JS, Kim J, Ha Y, Jung K, Choi C, Lim JK, Kim SH, Chae C. Birth abnormalities in pregnant sows infected intranasally with porcine circovirus 2. *J Comp Pathol* 2005; 132: 139–144.
18. Pensaert MB, Sanchez RE, Ladekjær-Mikkelsen AS, Allan GM, Nauwynck HJ. Viremia and effect of fetal infection with porcine viruses with special reference to porcine circovirus 2 infection. *Vet Microbiol* 2004; 98: 175–183.
19. Pittman JS. Reproductive failure associated with porcine circovirus type 2 in gilts. *J Swine Health Prod* 2008; 16: 144–148.
20. Plonait H. Fortpflanzungsphysiologie und Gynäkologie der Sau. In: *Lehrbuch der Schweinekrankheiten*, 4. Aufl. Waldmann KH, Wendt M, Hrsg. Stuttgart: Parey 2004; 455–461.
21. Ritzmann M, Wilhelm S, Zimmermann P, Etschmann B, Bogner KH, Selbitz HJ, Heinritz K, Truyen U. Prävalenz sowie Assoziation von porzinem Circovirus Typ 2 (PCV-2), porzinem Parvovirus (PPV) und porzinem reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) in abortierten Feten, mumifizierten Feten, totgeborenen und lebensschwach geborenen Ferkeln. *Dtsch Tierärztl Wschr* 2005; 112: 348–351.
22. Sanchez RE, Nauwynck HJ, McNeilly F, Allan GM, Pensaert MB. Porcine circovirus 2 infection in swine fetuses inoculated at different stages of gestation. *Vet Microbiol* 2001; 83: 169–176.
23. Sanchez RE, Meerts P, Nauwynck HJ, Pensaert MB. Change of porcine circovirus 2 target cells in pigs during development from fetal to early post-natal life. *Vet Microbiol* 2003; 95: 15–25.
24. Sanford SE. PCV-2 related reproductive failure in startup herds. 17th IPVS-Congress Iowa, USA, 2002; Vol 1: 171.
25. Segalés J, Allan GM, Domingo M. Porcine circovirus diseases. In: *Diseases of Swine*, 9th ed. Straw BE, Zimmerman JJ, D'Allaire S, Taylor DJ, eds. Ames, Iowa, USA: Blackwell 2006; 299–307.
26. Segalés J, Rosell C, Domingo M. Pathological findings associated with naturally acquired porcine circovirus type 2 associated diseases. *Vet Microbiol* 2004; 98 (2): 137–149.
27. Shen H, Wang C, Madson DM, Opriessnig T. High prevalence of porcine circovirus viremia in newborn piglets in five clinically normal swine breeding herds in North America. *Prev Vet Med* 2010; 97 (3–4): 228–236.
28. Sorden SD. Update on porcine circovirus and postweaning multisystemic wasting syndrome. *J Swine Health Product* 2000; 8: 133–136.
29. Staebler S, Buergi E, Litzenberger B, McCullough K, McNair I, McNeilly F, A. Pospischil A, Sydler T. Porcine circovirus as a possible cause of postweaning wasting in pigs in Switzerland. *Schweiz Arch Tierheilk* 2004; 146: 461–469.
30. Tierseuchenstatistik 2010; www.bvet.admin.ch/themen/tiergesundheits/uebersicht/tierseuchenstatistik.
31. West KH, Bystrom JM, Wojnarowicz C, Shantz N, Jacobson M, Allan GM, Haines DM, Clark EG, Krakowka S, McNeilly F, Konoby C, Martin K, Ellis JA. Myocarditis and abortion associated with intrauterine infection of sows with porcine circovirus 2. *J Vet Diagn Invest* 1999; 11: 530–532.
32. Wiederkehr D, Sydler T, Buergi E, Haessig M, Zimmermann D, Pospischil A, Brugnera E, Sidler X. A new emerging genotype subgroup within PCV-2b dominates the PMWS epizooty in Switzerland. *Vet Microb* 2009; 136: 27–35.
33. Yoon KJ, Jepsen RJ, Pogranichniy RM, Sorden S, Stammer R, Evans LE. A novel approach to intrauterine viral inoculation of swine using PCV type 2 as a model. *Theriogenology* 2004; 61: 1025–1037.
34. Zanon RG, Henn V, Rutishauser UP, Wyler R. Häufigkeit der porcinen Parvovirusinfektion in der Schweiz und ein neuer Virusnachweis mittels Immunoelektronenmikroskopie. *Zentralbl Vet Med B* 1984; 31: 729–742.